

11213

3
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital General de México S.S.

TOLERANCIA, EFICACIA Y SEGURIDAD DE BROMOCRIPTINA
DE ACCION PROLONGADA A LARGO PLAZO EN PACIENTES
CON HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL.

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA
p r e s e n t a
DRA. GLORIA EVELYN ESPINOZA CARDONA

Jefe de Servicio: Dr. Guillermo Fanghanel S.
Asesor de Tesis: Dra. Eulalia Valdes L.

México, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PROLACTINA

La Prolactina es una hormona constituida por una cadena lineal de 198 residuos de aminoácidos, con un peso molecular de 22K (1,2). Su aislamiento se llevó a cabo en el año de 1970 (3,62).

El relativo retraso en su aislamiento, comparativamente con el de otras hormonas hipofisarias se debió en gran parte a que las concentraciones de la hormona en la hipófisis son muy pequeñas, además de que en un principio se creyó que era la misma "Hormona del Crecimiento", con la cual guarda cierta analogía (1). Actualmente se sabe que esta similitud es sólo del 16%. (1,3).

La hipófisis normal contiene sólo alrededor de 100 microgramos de Prolactina, y 50 veces más Hormona del Crecimiento (2). Los lactotrópos o células productoras de Prolactina miden alrededor de 550nm de diámetro con técnicas de microscopía electrónica. En el interior de éstas células existen gránulos de secreción con un diámetro promedio de 185 ± 35 nm y forma variable. En total, los lactotrópos constituyen alrededor del 10 al 25% de todas las células hipofisarias, y se localizan predominantemente en las alas laterales de la adenohipófisis o hipófisis anterior (3).

El porcentaje de éstas células aumenta durante el embarazo y durante la vida fetal debido al efecto de las altas concentraciones de estrógenos circulantes. La placenta humana también sintetiza Prolactina que alcanza el líquido amniótico encontrándose en el segundo trimestre del embarazo el pico más alto (4,6).

FORMAS MOLECULARES DE LA PROLACTINA

Además de la forma conocida de la hormona, con peso molecular de aproximadamente 22K, existen otras formas quizá con no menos importancia.

La forma de peso molecular 22K, llamada también "little Prolactin" constituye alrededor del 90% del conjunto de la actividad de PRL (Prolactina) inmunorreactiva en los sujetos normales, incluyendo mujeres no embarazadas (5,59).

Existen otras formas moleculares, las conocidas como "big Prolactin", con pesos moleculares de 50K y 150K respectivamente, las cuales, normalmente constituyen alrededor del 5% o menos en los individuos normales. Se postula que estas formas puedan estar constituidas por dímeros de Prolactina, especialmente en el caso de la "Big Prolactin" (1); o bien se formen por la unión de una molécula de Prolactina con una inmunoglobulina (5). En el caso de la "big-big Prolactin" se postula que éstas moléculas puedan corresponder a polímeros de la hormona, o bien a una forma macromolecular sintetizada directamente en los lactótrofos (6). De hecho se ha demostrado que en mujeres con función ovárica normal e hiperprolactinemia, predominan las formas macromoleculares, al igual que sucede durante el embarazo y la lactancia (6,7,5).

En sujetos con hiperprolactinemia las formas que predominan son también formas macromoleculares (1), hasta en un 40%, cuya síntesis se lleva a cabo directamente en la hipófisis y no depende de

agregados de moléculas monoméricas ni de unión a globulinas. Además se ha observado que las formas macromoleculares del embarazo son diferentes de las de los estados de hiperprolactinemia tumoral, en base a la capacidad que muestran las primeras de reducirse con 2-mercaptoetanol, lo cual no es posible con las formas de estados patológicos (5).

Se han descrito por otro lado, estados de "macroprolactinemia" -- que cursan clínicamente con galactorrea en grados leves y que no presentan alteraciones menstruales ni infertilidad. Estos síndromes parecerían señalar que la heterogenicidad molecular de la Pro lactina tiene influencias genéticas y expresividad variable (5,7). Hay que recordar que en general los métodos de radioinmunoanálisis para determinación cuantitativa de Prolactina no diferencian entre las diversas formas moleculares inmunorreactivas; y por -- otro lado, probablemente no todas las moléculas con actividad de PRL son reconocidas inmunológicamente en los métodos de radioinmunoanálisis.

Además de la heterogenicidad molecular de la hormona, se ha descubierto que la PRL se encuentra glucosilada en casi el 90% en los sujetos normales (9). Esta glucosilación de la hormona consiste en la unión de un grupo carbohidrato en la posición 31 de la cadena de aminoácidos. El peso de esta forma es de alrededor de 25K. La glucosilación de la hormona en el interior del lactótrofo parece depender del equilibrio entre los procesos de síntesis, almace

namiento y secreción hormonal. Cuando se pierde este equilibrio, como es el caso de los prolactinomas, durante el embarazo o la lactancia, la capacidad del lactótrofo de glucosilar toda la hormona se pierde, presentándose un aumento ulterior de la forma -- circulante "no glucosilada" (8).

Markoff y cols (9), encontraron que durante el primer trimestre del embarazo la forma glucosilada constituye alrededor del 75% del total de PRL. En el tercer trimestre, este porcentaje se reduce a un 37%.

La pérdida de la relación normal entre la PRL glucosilada y no glucosilada se explica porque la secreción de PRL implica dos mecanismos: el primero, endógeno o pasivo, por el que se mantienen los niveles plasmáticos y la secreción "diaria normal", que depende de la secreción de la hormona previamente almacenada y glucosilada.

Y un segundo, mediado neuroendocrinamente, que estimula a la célula para la liberación de hormona, y que depende en forma inicial de la secreción de la hormona recientemente sintetizada y no glucosilada (8).

Es importante tener en cuenta todas las variedades moleculares - de la hormona cuando se evalúa un paciente con hiperprolactine--mía que se sospecha clínicamente, sobre todo en el momento de interpretar los niveles bioquímicos hormonales.

REGULACION DE LA SECRECION DE PROLACTINA

La Prolactina tiene una vida media en plasma de 20 a 30 minutos y la secreción total diaria es alrededor de 200 microgramos.

La regulación de la secreción de PRL está a cargo de estímulos -- que se transmiten por las neuronas tuberohipofisarias que segregan los llamados "factores de liberación o de inhibición" de la hormona. El control es principalmente un tono inhibitorio más que uno liberador (43). Este tono inhibitorio depende del neurotransmisor Dopamina (10). Aunque la mayoría de los autores aceptan como PIF (Prolactin inhibiting factor) a la Dopamina (1,2,3,12,13, 10), Bertrand y cols, afirman que probablemente se desconoce aún el verdadero PIF y que la Dopamina ejerce un efecto inhibitorio -- sobre la hipófisis ya que ésta glándula puede modificar su secreción de PRL por estímulos de catecolaminas (1,11).

Efectivamente, la infusión de Dopamina en sujetos normales ocasiona una disminución de la PRL sérica, y este efecto también se observa en pacientes con hiperprolactinemia (10). Los bloqueadores alfa adrenérgicos antagonizan los efectos *in vitro* de la dopamina en la secreción de Prolactina. Se ha establecido también que la -- respuesta de los lactótrofos a la dopamina depende de la unión -- del neurotransmisor a receptores conocidos como D2, que son específicos de la hipófisis, y de los que se hablará más adelante (14). Por otra parte, la serotonina, a nivel de Sistema Nervioso Cen--tral parece estimular la secreción de Prl. La serotonina parece --

actuar inhibiendo temporalmente a las neuronas dopaminérgicas (12). La Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH), un tripéptido caracterizado en el año de 1941 (3), cuya principal acción es la estimulación hipofisiaria a nivel de los tirotrópos para la secreción de TSH u Hormona Estimulante del Tiroides, a concentraciones fisiológicas no parece tener ningún papel en la regulación de la secreción de Prolactina. Sin embargo a niveles suprafisiológicos es capaz de ejercer un efecto estimulante de la secreción de Prolactina lo suficientemente importante para ocasionar hiperprolactinemia clínicamente manifiesta. (1,3,12,15).

El péptido intestinal vasoactivo o VIP, así como el péptido Histidina-Isoleucina tienen efectos estimulatorios sobre la secreción de prolactina (12,13). Sin embargo, ninguno parece ser el responsable del todo de la secreción de la hormona fisiológicamente hablando.

La Oxitocina por otra parte es la principal estimulante a nivel de hipófisis posterior (18) y su acción parece ser independiente de la actividad de dopamina según se demuestra en un estudio realizado por Mogg y cols. (12), y más bien parece que está mediada por un aumento de VIP en la circulación portahipofisiaria.

Por otra parte, se sabe que el glucopeptido semejante a la vasopresina no tiene ningún papel de estimulador de Prolactina (12). Recordando lo que se mencionó anteriormente, que la dopamina alcanza a los lactótrópos a través de la circulación portahipofisaria

ria, se deduce que cualquier mecanismo que interrumpa esta circulación, impedirá el flujo hipofisiario, liberándolo del tono inhibitorio y provocando así un aumento en la producción y secreción de prolactina.

Existen otros estímulos que modifican la secreción de Prolactina como: sueño, ejercicio, manipulación mamaria, medicamentos, stress etc. En cuanto a los medicamentos en el capítulo de estados Hiperprolactinémicos se presenta un cuadro con las drogas capaces de - estimular la secreción de Prolactina.

MECANISMO DE ACCION EN LA PRODUCCION-LIBERACION DE LA PROLACTINA

El mecanismo de acción en la producción de la Prolactina involucra en primer lugar la unión del neurotransmisor u hormona con capacidad estimulatoria (2,3), con su receptor de membrana a nivel del lactótrofo. La estimulación por la combinación del complejo "hormona/neurotransmisor receptor" iniciaría una cadena de pasos destinados a estimular la síntesis y liberación hormonal.

En la mayoría de las hormonas peptídicas, el segundo mensajero lo constituye el sistema de adenilato ciclasa. En el caso de la Prolactina se desconoce cual sea realmente el segundo mensajero, el cual puede ser el calcio intracelular, o sistemas de protein-kinasas o prostaglandinas (2).

En el caso de la dopamina o PIF, se sabe que mediante su unión a receptores D₂, ésta es capaz de inhibir la transmisión del RNA mensajero del gen de la prolactina además de inhibir la liberación hormonal (2,3).

De hecho en esto se basa la acción de los agentes dopaminérgicos utilizados para el tratamiento de los estados de hiperprolactinemia.

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Existen receptores dopaminérgicos específicos diferentes de los - descritos inicialmente como los clásicos receptores adrenérgicos - alfa y beta. Estos receptores dopaminérgicos están localizados en el sistema nervioso central y periférico y en diversos tejidos de origen no nervioso. Se reconocen dos tipos de receptores dopaminérgicos con diferentes funciones.

El receptor D1 se encuentra en los vasos renales, mesentéricos, coronarios y cerebrales. Sus efectos están mediados por un estímulo del sistema de adenilato ciclasa con incremento del AMPcíclico.

El efecto final es la vasodilatación.

El receptor D2 inhibe la transmisión en los ganglios simpáticos, inhibe la liberación de Noradrenalina de las terminaciones simpáticas por un efecto sobre la membrana pre-sináptica, inhibe la liberación de Prolactina por la hipófisis y también se ha observado -- que favorece vómito. El segundo mensajero para algunos procesos mediados por receptores D2 incluyen la inhibición del sistema de adenilato ciclasa. Los agonistas dopaminérgicos que actúan preferentemente sobre los receptores D2 incluyen la Bromocriptina, lisuride, Tergotril, cabergolina y apomorfina. (16)

EFFECTOS HORMONALES

La Prolactina actúa directamente en la glándula mamaria y es responsable de la iniciación y mantenimiento de la lactancia. La acción de la PRL sobre la lactancia requiere preparación del tejido mamario por varias hormonas tales como: los estrógenos y la progesterona, GH, glucocorticoides, insulina, T3 y T4. Durante el embarazo los efectos combinados de las hormonas mamotrópicas placentarias y pituitarias, estrógenos y finalmente progesterona estimulan el desarrollo del aparato secretorio de la glándula. La presencia de secreción láctea durante el embarazo de hecho está inhibida por los altos niveles de estrógenos y progesterona. Después del parto, estos caen rápidamente y la acción lactogénica de la Prolactina se libera, permitiendo la lactancia (2).

El exceso de Prolactina, actúa a través de mecanismos opioides y dopaminérgicos, en la inhibición de la liberación de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas ó Gn-RH. Este mecanismo es responsable de el hipogonadismo que se presenta en pacientes con hiperprolactinemia patológica (18,20).

La Prolactina además tiene otros efectos que actualmente se investigan más a fondo, tal es el caso de su capacidad retenedora de sal. Este mecanismo se ha observado plenamente en algunas especies animales, y se postula que su papel lo ejerce mediante regulación de la osmolaridad plasmática. En el hombre, actualmente no se ha comprobado un efecto igual, pero algunas investigaciones -

sugieren una relación con la secreción de otras hormonas a nivel hipotálamo-hipofisiario, que podrían realmente tener efectos anti natriuréticos como la vasopresina (12,18).

SECRECION DE PROLACTINA

La secreción de la hormona es episódica. Se observa un incremento entre los 60-90 minutos después de comenzar el sueño, pero a diferencia de la Hormona del Crecimiento Humana, no guarda relación con una fase específica del mismo período del sueño.

Por lo regular se obtienen niveles máximos de la hormona en plasma entre las 4-7 horas de la mañana y esta sobreproducción de PRL relacionada con el sueño no forma parte de un ritmo circadiano, como en el caso de la ACTH o Corticotropina. Más bien guarda relación con el período de sueño sin importar el momento del día.

Otros estímulos son capaces de aumentar la liberación de la Prolactina. Estos incluyen el stress, el ejercicio, la hipoglucemia, el infarto agudo al miocardio, la estimulación del pezón en mujeres no embarazadas y el coito.

CONCENTRACIONES PLASMATICAS

La generalidad de las mujeres no embarazadas y fuera del periodo - ovulatorio presentan niveles de prolactina sérica alrededor de -- 10 ng/ml. Se considera como límite superior 23 ng/ml (15), aunque esto varía por dos nanogramos más o menos según diversos autores, o laboratorios.

Durante la ovulación se produce un pico de Prolactina que por lo general sobrepasa este límite y puede alcanzar incluso más de los 50 ngs/ml. Igualmente en el embarazo los niveles se empiezan a elevar desde el primer trimestre y se incrementan progresivamente hasta alcanzar entre 100-300 ng/ml.

En el feto hay una elevación paralela. La PRL fetal no se transfiere de la madre a través de la placenta, sino que proviene de la se cre ci ón hipofisiaria propia del producto la cual comienza entre la novena y décima primera semanas.

Después del nacimiento la PRL sérica cae progresivamente hasta los niveles pre-embarazo, si no se lacta.

En hombres, los niveles generalmente son alrededor de 10 ng/ml. El límite superior se considera de 20 ng/ml en sentido estricto, sin embargo niveles constantes de más de 15 ng/ml en adultos del sexo masculino pueden sugerir patología.

ESTADOS HIPERPROLACTINEMICOS

Se define como hiperprolactinemia a la elevación persistente en suero de la hormona, por arriba de 20 ng/ml en general (15). Sin embargo, según se ha observado, en hombres, por lo general los valores son menores de a 20 ng/ml bajo condiciones normales.

En mujeres, se suele considerar valores normales de hasta 23 ng/ml y algunos laboratorios o investigadores manejan cifras arriba o abajo de 25 ng/ml como determinantes de estados normo o hiperprolactinémicos (15).

Como ya se había mencionado anteriormente, la PRL se secreta en forma pulsátil, y tiene relación con los periodos de sueño. De hecho se pueden encontrar niveles elevados una o dos horas después de que el individuo despierta, y ello no debe implicar una hiperprolactinemia patológica (15).

La hiperprolactinemia puede encontrarse en diversas condiciones, que se resumen en el cuadro No. 1

En primer lugar, los tumores hipofisarios productores de la hormona (llámense microadenomas o macroadenomas), que constituyen alrededor del 60% de todos los tumores hipofisarios (66), son por se, secretores de formas moleculares de Prolactina cuya actividad biológica puede variar, pero que casi siempre es importante.

Los tumores hipofisarios de secreción mixta, como los secretores de PRL y Hormona del Crecimiento, también son un grupo importante desde el punto de vista etiológico.

Los grandes tumores hipofisarios y extrahipofisarios de la región hipotalámica causarán hiperprolactinemia en la medida que causen obstrucción o sección del tallo hipofisario, con la interrupción del estímulo dopaminérgico sobre los lactótrofos.

Las enfermedades hipotalámicas, sean de tipo infiltrativo, tumoral, o post-radiaciones, de igual forma causarán interrupción de las vías dopaminérgicas y se origina hiperprolactinemia.

Ciertos medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, alfa metil dopa, reserpina, reducen la síntesis de dopamina. Las Fenotiazinas y otros agentes antidopaminérgicos que se usan para aumentar la motilidad gastrointestinal bloquean los receptores dopaminérgicos. Los estrógenos parecen estimular la síntesis de Prolactina, pero a su vez inhiben las acciones de la hormona cuando se encuentran en concentraciones muy elevadas. Alrededor del 25% de las mujeres con enfermedad poliquística de los ovarios tienen hiperprolactinemia probablemente asociada a niveles elevados de estrona.

En el hipotiroidismo primario y secundario, la elevación de TRH a niveles suprafisiológicos, estimula la secreción de Prolactina (12).

En la enfermedad renal crónica, la hiperprolactinemia parece estar causada por un aclaramiento disminuido.

En fin hay un sinnúmero de factores etiopatogénicos en la hiperprolactinemia, para cuyo diagnóstico se necesita en primer lugar

de un buen interrogatorio y exploración.

Cuando se descartan otras enfermedades como etiopatogénicas, y se descarta la ingesta de cualquier medicamento relacionado con el aumento de la prolactina sérica, se sospecha de la existencia de un adenoma productor de PRL. El diagnóstico en este caso debe incluir cuando menos dos determinaciones séricas en diferentes días de la hormona, en la que claramente haya elevación de la misma, y datos imagenológicos ya sea por TAC o RMI de la existencia de una lesión intrasellar. El estudio hormonal además incluirá un perfil hormonal hipofisiario completo para descartar producciones hormonales mixtas o déficits asociados al tumor.

Los estados hiperprolactinémicos se manifiestan de forma diferente en hombres y mujeres.

En el hombre, por lo general los síntomas iniciales pueden pasar desapercibidos. Suele ocurrir impotencia, disminución de la libido, pérdida de caracteres sexuales secundarios (caída del vello axilar, disposición ginecoide del vello púbico, pérdida de bigote y barba). Y en etapas avanzadas, oligospermia, infertilidad y -- atrofia testicular. Los síntomas agregados cuando se trata de un tumor hipofisiario suelen ser la causa de que el paciente busque ayuda médica.

Es decir, cefalea, pérdida de la visión y hasta síntomas de cráneo hipertensivo.

FACTORES ETIOLOGICOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

I. Enfermedades de la hipófisis

- a) Tumores: Productores de Prolactina
De secreción mixta
Otros: no funcionantes, metastásicos, etc.
- b) Síndrome de la Silla Turca
- c) Sección o compresión del tallo hipofisiario

II. Enfermedades hipotalámicas

- a) Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis X, etc).
- b) Tumores: craneofaringiomas, hamartomas, gliomas, etc.
- c) Radiaciones a la región.

III. Medicamentos

- a) Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina.
- b) Fenotiazinas: Clorpromazina, perfenazina.
- c) Butirofenonas: haloperidol
- d) Bloqueadores Dopaminérgicos: metoclopropamida, domperidona, cisaprida..
- e) Antihipertensivos: alfa metil dopa, reserpina
- f) Estrógenos

IV. Endócrinos

- a) Hipotiroidismo primario
- b) Enfermedad ovárica poliquística

V. Neurogénicos

- a) Trauma torácico
- b) Herpes Zoster
- c) Estimulación del pezón

VI. Otros

Cirrosis hepática, Insuficiencia renal, idiopática

En primer lugar lo insidioso del cuadro, y en segundo lugar la poca comunicación del paciente de sexo masculino en lo referente a su sexualidad, originan retrasos importantes en hacer el diagnóstico y por esto, la gran mayoría de hombres con prolactinomas presentan en el momento de su diagnóstico macrotumores (Más de 10 mm de diámetro).

En las mujeres los síntomas suelen ser amenorrea u oligomenorrea, infertilidad, galactorrea y cefalea.

Estos datos por lo general son motivo de consulta en períodos tempranos, por lo que imagenológicamente casi siempre corresponden a microadenomas (Menos de 10 mm de diámetro).

Los pacientes del sexo masculino además, casi siempre se presentan a consulta de primera vez por problemas neurológicos severos en etapas de extensión extraselar del tumor en grados variables. Cuando el prolactinoma aparece antes de la pubertad, el hipogonadismo que se establece origina ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios tanto en niños como en niñas. En estos casos la falta del brote puberal también dilata la aparición de la aceleración de la velocidad de crecimiento propia de esa época. Es importante notar que en general en sujetos del sexo masculino y preadoléscntes no se presentan alteraciones de la glándula mamaria ni galactorrea.

TRATAMIENTO MEDICO DE LA HIPERPROLACTINEMIA:

HISTORIA

El efecto del Cornezuelo de centeno ingerido durante el embarazo se conoce hace más de 2000 años, y hace casi 400 años que los médicos lo usan como agente oxiótico. En los primeros años de este siglo, su aislamiento y la identificación de los principios químicos del cornezuelo de centeno quedaron establecidos y comenzó el estudio detallado de su actividad biológica (22).

El cornezuelo de centeno es el producto de un hongo: *Claviceps -- Purpurea*, que crece sobre el centeno y otros granos o cereales. El centeno es el más susceptible. El parásito puede encontrarse en los campos cultivados del Norte de América y Europa. El centeno destinado a la venta comercial está sujeto a inspección del gobierno y es rechazado si contiene más de 0.3% de grano infectado. En los años de sequía el índice de rechazo es generalmente menor del 1%. Las esporas son transportadas por insectos o el viento -- hasta los ovarios del centeno joven, donde germinan formando filamentos o hifas. A medida que estos penetran profundamente en el ovario del centeno se forma un tejido denso que poco a poco consume toda la sustancia del grano y se endurece formando un cuerpo curvo, de color púrpura, que se llama sclerotium o cornezuelo y sigue siendo una importante fuente comercial del alcaloide.

La historia del cornezuelo de centeno y su uso en la Medicina es tan antigua como el ejercicio de la misma.

La contaminación de un grano comestible por un hongo parásito venenoso significó muerte y destrucción durante siglos. Ya 600 años antes de Cristo una tablilla asiria alude a una "nefasta pústula en la espiga del cereal", y en uno de los libros sagrados hindúes (400-300 AC) se encuentran estas palabras: "entre las cosas malas creadas por el dios supremo Angro Maynes figuran los pastos dañinos que hacen que las mujeres embarazadas dejen caer su matriz y mueran de parto". Al parecer fué desconocido para griegos y romanos en un principio de su historia. Las descripciones escritas -- por envenenamiento aparecieron por primera vez en la Edad Media, aunque es probable que la enfermedad abundara desde mucho antes. Se describían extrañas epidemias cuyo síntoma característico era la gangrena de pies, piernas, manos y brazos. En los casos graves el tejido se hacía seco y negro y las extremidades momificadas -- caían sin pérdida de sangre. Se llamaba a la enfermedad "fuego sagrado o fuego de San Antonio". Se creía que era en el altar de -- tal santo donde se obtenía la cura.

Efectivamente, ahí se recibía una dieta libre del grano contaminado y se podía mejorar enormemente en algunos casos.

El cornezuelo de centeno ya se conocía como yerba obstétrica antes de identificarlo como causante del fuego sagrado. En 1582 -- Lonicer lo menciona como medio seguro de producir dolores de la -- matriz.

Desgranges, el primer médico que lo empleó y publicó sus observa-

ciones al respecto, hizo esto último hasta 1818. La introducción oficial del cornezuelo de centeno en la medicina se hizo en 1931 por Thoms con el título: "Descripción del pulvis parturiens, un remedio para acelerar el parto", publicado en el Medical Repository de Nueva York.

En 1824 Hosack escribió que el número de niños nacidos muertos -- por efecto de la droga era muy alto y que no se justificaba su uso para acelerar el parto, sino sólo para controlar la hemorragia post-parto.

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO:

ESTRUCTURA QUIMICA

Los alcaloides del cornezuelo de centeno pueden considerarse derivados del compuesto tetracíclico 6-metergolina. Los alcaloides naturales contienen una sustitución en la configuración beta en la posición 8 y una doble unión en el anillo D. Los alcaloides naturales de interés terapéutico son derivados amfídicos del ácido D-lisérgico. Estos compuestos tienen una doble unión entre C9-C10 y por ello pertenecen a la familia de los compuestos 9-ergolene.

Muchos alcaloides que contienen un grupo metilo o hidroximetilo en la posición 8 están presentes en el cornezuelo de centeno en pequeñas cantidades. Se los ha llamado alcaloides de calvina y consisten principalmente en 9-ergolenes.

El primer alcaloide puro del cornezuelo, la ergotamina, fue obtenido por Stoll en 1920. En 1932 se anunció el descubrimiento del "principio oxidótico del ergot", en referencia a la ergonovina.

Por hidrólisis la ergonovina y sus derivados dan ácido lisérgico y una amina; por lo tanto se les llama aminoalcaloides. Los alcaloides de mayor peso molecular dan ácido lisérgico, amonfaco, ácido pirúvico (o un derivado del mismo), prolina y un aminoácido más (fenilalanina, leucina, isoleucina, o valina), por lo que se le llama aminoácido-alcaloides o ergopeptinas.

Se han preparado numerosos derivados semisintéticos de los alcaloides del cornezuelo de centeno, y varios tienen interés terapéutico.

Los primeros derivados se prepararon por hidrogenación catalítica - de los alcaloides naturales y dieron una serie de compuestos saturados en el anillo D del ácido lisérgico; se les llamó Dihidroergotamina, dihidroergocriptina, etc. y poseen propiedades farmacológicas algo diferentes de los alcaloides originales. Otro derivado es la - 2-Bromo-alfa-ergocriptina, que incluye un átomo de bromo en posición C2. Este compuesto no tiene ninguna actividad sobre la contractilidad uterina y su efecto es directamente sobre los receptores dopaminérgicos en diversas áreas del SNC, y con cierta potencia emética, aunque menor que la de la ergotamina. No posee efectos agonistas sobre receptores alfa adrenérgicos (22).

BROMOCRIPTINA

La Bromocriptina, un compuesto semisintético creado en el año de 1967, derivado de la ergocriptina (43) (60), posee un grupo $-CH_3$ $(CH_3)_2$ en la posición R(2') y un grupo $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ en la posición R(5'), además de un átomo de Bromo en C2.

Es un agonista dopaminérgico potente, casi sin efectos sobre receptores alfa adrenérgicos ni triptaminérgicos.

Sus principales efectos se producen a nivel de receptores dopaminérgicos en Sistema Nervioso Central, sobre los receptores D2. El efecto más importante es la estimulación dopaminérgica y sobre el lactótrofo inhibe directamente la liberación de Prolactina, además de la producción de la hormona (21) (60).

Puede causar hipotensión ortostática, por desviación del volumen de la circulación general a la vasculatura renal y mesentérica.

Tiene asimismo un efecto emético directo, menor que el de la ergotamina.

Otros efectos que se pueden observar con su uso son la cefalea, mareo, y la congestión nasal.

En la República Mexicana los primeros clínicos de investigación de Bromocriptina se remontan a 1975 (60). Desde que se aprobó su uso el medicamento se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la hiperprolactinemia así como para inhibir la lactancia post-parto si así se desea.

Los efectos clínicos que se logran con el uso de este medicamento -

incluyen disminución o desaparición de la galactorrea, normalización de la función gonadal y restitución de la fertilidad en pacientes que han tenido problemas de este tipo (21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 14, 39). También se ha documentado ya desde hace varios años, la disminución del tamaño tumoral con el uso de Bromocriptina para el tratamiento de prolactinomas (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 57).

Por lo general la dosis que se administra es entre 10-15 mgs por día, por vía oral. Debido a que los efectos colaterales cuando se administran dosis mayores de 5 mgs en una sola toma son a veces incapacitantes (vómito, hipotensión arterial, cefalalgia, mareo), la dosis total se suele fraccionar en varias tomas al día.

Esta forma de administración, además de que el tratamiento se suele prolongar meses a años, no deja de ser incómodo y muchos pacientes olvidan con frecuencia alguna toma o bien, abandonan el tratamiento.

La nueva forma de Bromocriptina-LAR (Br de acción prolongada de aplicación repetida) (14, 23, 39) con acción prolongada ofrece igual eficacia que la vía oral para disminuir los niveles de prolactina sérica, por períodos prolongados, siendo de aplicación intramuscular, y con los mismos efectos colaterales que la vía oral. Esta forma emplea D-L-poliactid-coglucolido-glucosa como material acarreador, y la bromocriptina está contenida en microsferas que se suspende en el vehículo líquido que contiene dextran, el cual

se encuentra en una jeringa de doble cámara en la que se hace la mezcla inmediatamente antes de su aplicación (14).

El hecho de que el tratamiento se reduzca a una aplicación mensual de 50 mgs del medicamento por vfa intramuscular asegura al médico la administración del medicamento y simplifica al paciente su tratamiento.

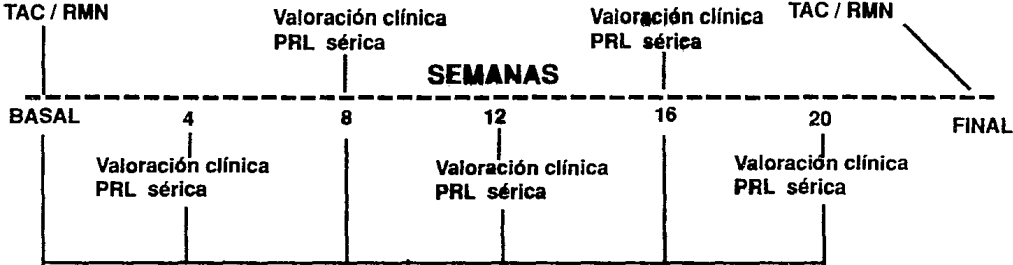
El objetivo fue el observar la respuesta clínica, bioquímica e imagenológica al tratamiento con Bromocriptina - LAR en pacientes con hiperprolactinemia tumoral durante un período de 6 meses, así como evaluar la tolerancia, seguridad y efectos colaterales al medicamento.

METODOLOGIA

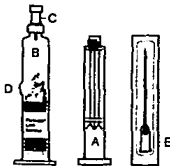
20 **pacientes**

Valoración clínica
Estudios bioquímicos
Perfil hipofisiario
EKC
Campimetría
TAC / RMN

Valoración clínica
Estudios bioquímicos
Perfil hipofisiario
EKC
Campimetría
TAC / RMN



BRC-LAR
50 mg / I.M.



MATERIALES Y METODO

Se estudió un grupo de 20 pacientes del sexo femenino, con edades entre 18 y 43 años (\bar{x} 29.5), cuyo cuadro clínico se resume en la tabla 2. Todas las pacientes presentaban hiperprolactinemia en 3 - muestras basales de más de 50 ng/ml, (excepto la paciente No. 20 en quien el promedio de las determinaciones fue de 40 ng/ml). Todas las pacientes tenían evidencia imagenológica de tumor hipofisiario, 14 microadenomas (tumor menor de 10 mm de diámetro), y 6 - macroadenomas (tumor mayor o igual a 10 mm de diámetro).

Las pacientes cumplieron los criterios de inclusión mencionados ya con anterioridad. Se excluyeron: 1) Aquellas pacientes con hiperprolactinemia funcional o por drogas. 2) Hipotiroidismo o hipocortisolismo no tratado, o bien, las que presentaron hallazgos anormales al examen físico o valores anormales de laboratorio relacionados con las funciones vitales. 3) Pacientes que requirieron tratamiento concomitante que influyera en su estado hormonal o metabólico. 4) Pacientes con adenectomía hipofisiaria o radiación de la hipófisis seis meses previos.

Se obtuvo el consentimiento por escrito de cada una de las pacientes incluidas en la investigación.

Se realizó una historia clínica completa así como examen físico, - pruebas de laboratorio que incluyeron Biometría hemática, Química sanguínea, Uroanálisis, Pruebas de función hepática y determinaciones de perfil hormonal hipofisiario, además de campimetría, EKG y

Tomografía Axial Computada/Resonancia Magnética al inicio y al final del estudio (antes de la primera aplicación de Bromocriptina - LAR y cuatro semanas después de la sexta aplicación).

Las determinaciones hormonales, incluyendo Prolactina fueron medidas por RIA con método de doble anticuerpo, y el límite superior máximo fué de 20 ng/ml.

La campimetría fue realizada con el perímetro de Goldman. La TAC se realizó en un tomógrafo de alta resolución General Electric modelo 8800; y la RMN en un equipo General Electric MR-Max 0.5 tesla de intensidad magnética.

A cada paciente se le realizó interrogatorio, examen físico y toma de muestra para determinación de Prolactina sérica cada 28 días, - en forma previa a la aplicación del medicamento. En cada ocasión - se registraban los signos vitales, así como los efectos colaterales referidos por las pacientes, además de la evolución de las alteraciones menstruales, de la galactorrea y de la sintomatología - que cada una había referido como positiva al inicio del estudio.

La Bromocriptina (PARLODEL-LAR, Laboratorios Sandoz) se aplicó mediante jeringas de doble cámara por vía intramuscular profunda, en dosis premedida de 50 mgs o 100 mgs. (Sólo se aplicó dosis de 100 mgs, en una ocasión a dos pacientes resistentes al tratamiento).

La sintomatología se evaluó de la siguiente manera:

GALACTORREA

Grado I: Salida de una-dos gotas a la expresión manual.

Grado II: Salida de tres o más gotas a la expresión.

Grado III: Salida espontánea de material lácteo.

ALTERACIONES MENSTRUALES

Amenorrea primaria: Ausencia de menarquia

Amenorrea secundaria: Ausencia de sangrado menstrual habiendo presentado menarquia.

Opsooligomenorrea: Períodos menstruales cortos e irregulares.

CEFALALGIA (Datos subjetivos)

Grado I: Leve

Grado II: Moderada

Grado III: Severa

INFERTILIDAD CONOCIDA

Incapacidad para la concepción después de un año de intentar el embarazo.

DISMINUCION DE LA LIBIDO (Subjetivo)

Grado I: Leve

Grado II: Moderado

Grado III: Severo

(En la tabla No. 1 se presenta el cuadro clínico inicial).

La eficacia se evaluó de la siguiente forma:

MUY BUENA: Disminución tumoral mayor al 30% y/o normalización de los niveles de Prolactina.

BUENA: Disminución de los niveles de Prolactina mayor del 50%.

MODERADA: Disminución de los niveles de Prolactina hasta del 50%.

POBRE: Sin cambios en los niveles de Prolactina.

La Tolerancia general se evaluó de la siguiente manera:

MUY BUENA: Ausencia de efectos secundarios o bien, si estos se presentaron, tuvieron una duración máxima de 24 horas y no requirieron tratamiento.

BUENA: Presencia de efectos secundarios que duraron entre 24-72 horas y que no requirieron tratamiento.

MODERADA: Efectos secundarios que duraron más de 72 horas o bien - que requirieron tratamiento.

POBRE: Efectos secundarios dramáticos que requirieron tratamiento inmediato.

La Tolerancia local fue valorada de acuerdo a la presencia, duración e intensidad de los siguientes datos:

Dolor, Prurito, Cambios de coloración, Hiperestesia, Formación de nódulos.

Cuando se valoraron los efectos locales y generales que presentaron las pacientes con la aplicación intramuscular de 50 mgs de Bromocriptina-LAR, también se clasificaron en grados como sigue:

Grado I: de intensidad leve y menos de 24 horas de duración, sin requerir tratamiento.

Grado II: de intensidad leve o moderada, con duración de entre 24

a 72 horas y que tampoco requirió de tratamiento.

Grado III: cuando los efectos duraron más de 72 horas, con intensidad leve o moderada o bien que requirieron tratamiento.

Grado IV: cuando los efectos fueron de intensidad severa, requiriendo de tratamiento inmediato y de la suspensión de Bromocriptina-LAR.

La seguridad de Bromocriptina-LAR se valoró mediante la verificación de exámenes generales (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de función hepática, electrocardiograma, campimetría) realizados en forma basal y comparados con los resultados obtenidos al repetirlos al final del tratamiento. Y cuando se finalizó el estudio se realizó también una comparación de los datos clínicos que las pacientes presentaban antes del tratamiento y la evolución de éstos después de 6 meses de tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó prueba de T pareada para valorar la significancia estadística de la disminución de los valores séricos de Prolactina después de cada aplicación de BRC-LAR y al final del tratamiento.

TABLA No. 1
DATOS CLINICOS, BIOQUIMICOS E IMAGENOLOGICOS INICIALES
 EN 20 PACIENTES CON HIPERPROLACTINEMIA TUMORAL

No.	Nombre	Edad	Cuadro Clínico	PRL basal*	Campimetría	RMN/TAC
1	TML	23	As;GI	114	Normal	Micro
2	RME	34	As;GIII;CI;IC;DLI	134	Normal	Micro
3	IRO	30	As;GII;CI;IC;DLII	71	Normal	Macro
4	PMM	30	As;GI;IC;DLI	183	Normal	Macro
5	RSF	23	Ap;GIII;CII	145	Normal	Macro
6	ICV	31	O;IC	61	Normal	Micro
7	JCC	43	GIII;DLI	77	Normal	Micro
8	TGD	40	As;GIII;CII	63	Normal	Micro
9	MEC	28	O;GI;CI;IC	66	Normal	Micro
10	GVB	34	GII;CIII;DLI	68	Normal	Micro
11	MLC	24	As;GII;CI	163	Normal	Micro
12	AOM	35	GII;CIII;DLI	59	Normal	Micro
13	GEG	25	As	115	Normal	Macro
14	CEP	18	GII;CII	74	Normal	Micro
15	ENT	32	O;GII;CI;IC;DLI	76	Normal	Micro
16	CLS	23	O;GI;IC	106	Normal	Micro
17	GGT	30	O;GIII;CII;IC	100	Normal	Macro
18	ATA	30	As;GII;IC	200	Normal	Macro
19	MLO	30	O;GII;DLI	132	Normal	Micro
20	MAG	27	O;CII	40	Normal	Micro

*Los valores de Prolactina representan un promedio de tres muestras de cada paciente y están expresados en ng/ml.

As= Amenorrea secundaria	C= Cefalea
Ap= Amenorrea primaria	DL= Disminución de la libido
G= Galactorrea	IC= Infertilidad conocida
O= Opsooligomenorrea	

TABLA No. 2

EVOLUCION DE LA GALACTORREA
DESPUES DE SEIS MESES DE TRATAMIENTO
CON BROMOCRIPTINA-LAR

GRADO	PRE BRC-LAR N=20	EVOLUCION		POST BRC-LAR N=19
G III	5	1	II	----
		2	I	
		2	0*	
G II	8	1	II (sin cambios)	2
		1	I	
		5	0**	
		1	Q	
G I	4	2	I (sin cambio)	5
		2	0***	
G 0	3			12

* Una paciente en la primera y otra en la cuarta aplicación de BRC-LAR.

** En la primera aplicación tres pacientes; en la segunda una paciente.

*** En la primera aplicación las dos pacientes.

Q= Abandono por embarazo.

TABLA No. 3

EVOLUCION DE LAS ALTERACIONES MENSTRUALES
DESPUES DE SEIS MESES DE TRATAMIENTO
CON BROMOCRIPTINA-LAR

TIPO DE ALTERACION	PRE BRC-LAR N=20	EVOLUCION	POST BRC-LAR N=19
Amenorrea Primaria	1	sin cambio	1
Amenorrea Secundaria	8	1 opsooligomenorrea 5 Normal 2 Sin cambio	2
Opsooligomenorrea	7	1 Sin cambio 5 Normal 1 Abandono*	2
Ciclos Regulares	4		14

* Embarazo después de la tercera aplicación.

TABLA No. 4
EVOLUCION DE LA INFERTILIDAD

PRE TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA-LAR N=20	POST TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA-LAR N=20	EMBARAZOS LOGRADOS
9	5	5*

* Una paciente después de la tercera aplicación, y las otras cuatro posterior a la sexta aplicación.

TABLA No. 5
HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS
evolución del tamaño tumoral

PRE TRATAMIENTO CON BRC-LAR	POST TRATAMIENTO CON BRC-LAR
MICROADENOMAS : 14	7 Sin cambio 3 Disminución de volumen 2 Desaparecieron 2 Se desconoce
MACROADENOMAS : 6	6 Disminución de volumen

En los casos señalados con disminución de volumen, éste fué de cuando menos el 30% del inicial.

TABLA No. 6

NIVELES SERICOS DE PROLACTINA EN 20 PACIENTES
CON PROLACTINOMA TRATADAS CON BRC-LAR POR 6 MESES

Pac.	Basal	1a	2a	3a	4a	5a	6a
1	114	17	35	11.5	26	30	24
2	134	62	34	27.0	26	22	13
3	71	12	4	26	6	7	4
4	183	132	131	85	109	19	8
5	145	11	9	3	6	13	6
6	61	5	6	3	9	4	8
7	77	4	14	9	6	3	2
8	63	24	5	12	5	4	6
9	66	2	6	1	5	1	1
10	68	5	3	1	2	6	7
11	163	8	12	17	15	12	14
12	59	3	1	7	8	9	1
13	115	10	8.5	13	12	16	6.1
14	74	4	10	10	4	1	1
15	76	18	27	29.3	—	—	—*
16	106	5.7	2	1.67	2	1.5	20
17	100	42.3	78.1	98.5	88.1	51	34.8
18	200	165	84	67.1	99.7	122	105
19	132	9.8	6	2.1	2.3	1	7
20	40	8.1	1.2	2.3	3.7	3.2	3

*= Embarazo después de la tercera aplicación de BRC-LAR, por lo -- que salió del estudio.

RESULTADOS

I. EVOLUCION CLINICA

a) GALACTORREA: (ver tabla No. 2)

De las 4 pacientes que presentaban galactorrea grado I antes del tratamiento, persistieron 2 sin cambios después de la sexta aplicación de Bromocriptina-LAR. En las otras dos pacientes, la galactorrea desapareció.

En cuanto a las 8 pacientes que antes del tratamiento tenían galactorrea grado II, se observó desaparición del síntoma en 5/8, en 1/8 disminuyó a grado I; permaneció igual en 1/8 y otra abandono el estudio.

En las pacientes con galactorrea grado III al inicio, se observó desaparición del síntoma en 2/5, disminución en 2/5 a grado I, y finalmente en 1/5 disminución a grado II.

En las pacientes en quienes desapareció la galactorrea se observó que en 6/9 esto sucedió desde la primera aplicación de Bromocriptina-LAR.

b) ALTERACIONES MENSTRUALES: (ver tabla No. 3)

De 8 pacientes con amenorrea secundaria al inicio del estudio, se observó que 5 normalizaron sus ciclos menstruales. De éstas, 3 pacientes a partir de la primera aplicación y las otras 2 a partir de la 2a.

La paciente con amenorrea primaria persistió igual aún después de

la última dosis de Bromocriptina-LAR, a pesar que, como se verá -- más adelante y en la tabla No. 6 y en la No. 7, hubo normalización de los niveles séricos de Prolactina, así como mejoría de las manifestaciones clínicas.

De 7 pacientes con opsooligomenorrea antes del tratamiento con Bromocriptina-LAR, 5 normalizaron sus ciclos menstruales y en todos - los casos desde la primera aplicación. Una paciente salió del estudio por haber logrado embarazo después de la tercera aplicación - del medicamento.

c) ALTERACION DE LA LIBIDO:

De las 8 pacientes que referían disminución de la libido antes del tratamiento, 5 refirieron normalización después de la sexta aplicación de Bromocriptina-LAR.

d) INFERTILIDAD: (ver tabla No. 4)

Antes del tratamiento, 9 pacientes se conocían infértiles. De éstas, 5 lograron embarazo. Una de ellas se embarazó después de la - tercera aplicación.

Las demás después de la sexta aplicación.

II. EVOLUCION IMAGENOLOGICA (ver tabla No. 5)

Cuando se realizaron los estudios de imagenología para establecer el diagnóstico, se encontraron por TAC y/o RMN los siguientes resultados:

14 microadenomas y 6 macroadenomas.

Al repetir el estudio respectivo a cada paciente se observó lo siguiente:

De los 14 casos de MICROADENOMAS: disminución de volumen de cuando menos el 30% en 3 pacientes; en 2 pacientes, no se pudo observar nuevamente la lesión y se consideró como "desaparición del tumor"; y finalmente 7 pacientes persistieron sin cambios.

En las otras 2 no se conoce la evolución; una por abandono y otra por embarazo.

De los 6 casos de MACROADENOMAS: se observó disminución de cuando menos el 30% del tamaño del tumor en las 6 pacientes cuando se compararon los estudios de TAC/RMN antes y después del tratamiento. Ninguna paciente manifestó sintomatología que se pudiera relacionar con infarto hipofisiario durante el tratamiento, ni aún quienes tuvieron una disminución importante o desaparición de la lesión, a pesar de que en 1 paciente con macroadenoma hubo evidencia por imagen radiológica de necrosis tumoral.

III. NIVELES DE PROLACTINA SERICA: (ver tabla No. 6)

En forma basal los niveles de Prolactina se encontraban en promedio alrededor de 102 ± 40.95 ng/ml.

Con la primera dosis de 50 mgs de Bromocriptina-LAR, se obtuvo una disminución del 73.23% de los niveles basales, con valores séricos promedio de 27.40 ± 24 ng/ml.

En la segunda aplicación la media del nivel de PRL fue de -----
23.84±34.66 ng/ml, habiendo disminuido un 13.5% adicional respec-
to al valor obtenido en la primera aplicación, y un 76.71% respec-
to a los valores basales.

En la primera aplicación la media del nivel sérico de prolactina -- fué de 21.33 ± 28.65 ng/ml, con una disminución de 79.16% respecto a los valores basales.

En la cuarta aplicación la media para los niveles de Prolactina -- fué de 22.89 ± 34.72 ng/ml, con una disminución respecto al nivel ba sal del 77.64%.

En la quinta aplicación el nivel promedio de PRL sérica fué de -- 17.15 ± 28.34 ng/ml, y el porcentaje de disminución respecto a los -- valores iniciales fué de 83.24%.

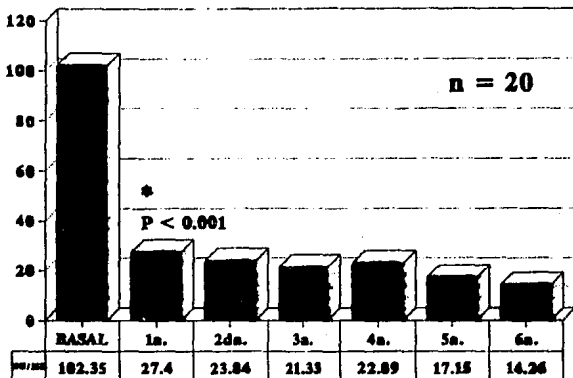
Al final del tratamiento, es decir, después de la sexta aplicación la media del nivel de PRL sérica fué de 14.26 ± 23.67 ng/ml; el porcentaje de disminución final con respecto a los valores basales -- fué de 86.07% ($P < 0.001$).

En la gráfica #1 se puede observar la disminución de la Prolactina de todo el grupo en valores promedio.

Con la primera aplicación se logró llevar a niveles de normoprolac tinémicas a lo largo de los 6 meses. Esto se demuestra en las gráficas #2 y #3 en donde se observa el comportamiento bioquímico de las 13 pacientes. (Se muestra en dos gráficas por separado para -- evitar demasiada sobreposición).

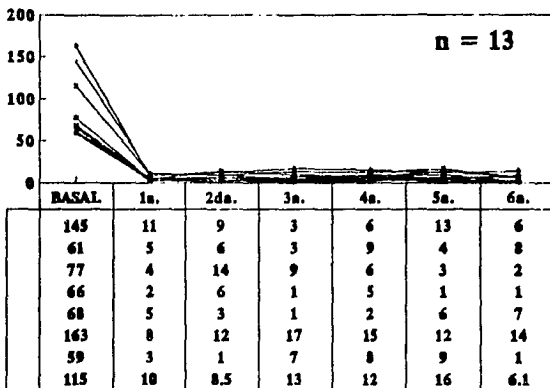
De las 5 pacientes que no alcanzaron normoprolactinemia con la pri mera aplicación, 3 habían logrado disminución de más del 50% de -- sus valores iniciales.

NIVELES DE PROLACTINA EN PACIENTES TRATADAS CON BROMOCRIPTINA LAR



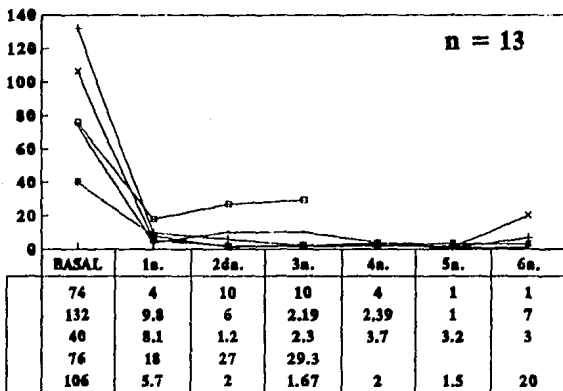
Gráfica #1. La disminución en los niveles de Prolactina sérica fue estadísticamente significativa desde la primera aplicación ($P \leq 0.001$).

NORMALIZACION TEMPRANA DE LOS NIVELES DE PROLACTINA POST-TRATAMIENTO CON BR-LAR



Gráfica # 2. Se observa la disminución de la prolactina sérica desde la primera aplicación en 8 de las 13 pacientes en las que se logró .

NORMALIZACION TEMPRANA DE LOS NIVELES DE PROLACTINA POST-TRATAMIENTO CON BR-LAR



Gráfica # 3. Se observa la disminución de la Prolactina sérica en 5 de las 13 pacientes en las que se logró esto. La paciente que presenta nuevas elevaciones de la Prolactina sérica logró embarazo desde la tercera aplicación y fué eliminada del estudio.

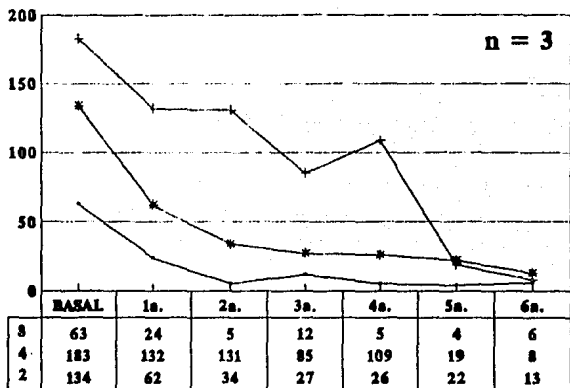
Como se puede observar en la gráfica #4, las pacientes No. 2, 4 y 8 mostraron una respuesta retardada para normalizar los niveles de Prolactina sérica.

La paciente No. 8 alcanzó niveles normales en la segunda aplicación. Las pacientes No. 2 y 4 lo lograron hasta la quinta aplicación.

Dos de las pacientes mostraron una respuesta pobre, manteniendo niveles elevados durante todo el tratamiento (gráfica #5).

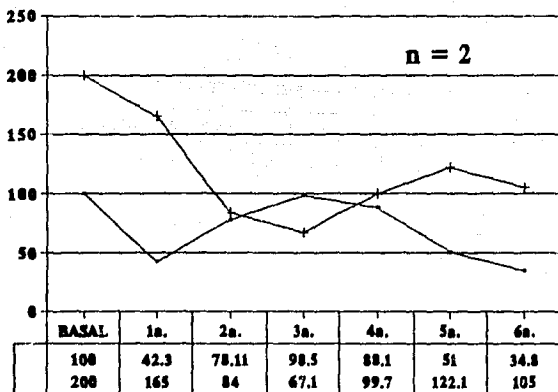
Sin embargo, en las dos pacientes con respuesta pobre respecto a la normalización de los niveles de prolactina sérica, se observó disminución tumoral como se puede observar en la tabla No. 7 más adelante.

RESPUESTA RETARDADA PARA NORMALIZAR LOS NIVELES DE PROLACTINA CON BR-LAR



Gráfica # 4. Se muestra el comportamiento de tres pacientes en las que se alcanzó la normoprolactinemia en forma retardada.

POBRE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA LAR



Gráfica # 5. Se muestran los niveles séricos de Prolactina en dos pacientes con pobre respuesta.

IV. EVALUACION DE EXAMENES GENERALES BIOQUIMICOS Y DE GABINETE

Cuando se revisaron los estudios bioquímicos realizados en forma basal (Biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de función hepática, perfil hormonal hipofisiario) así como de gabinete (Electrocardiograma y campimetría), y se compararon con los realizados después del tratamiento por seis meses con Bromocriptina de acción prolongada, no se observó alteración de ningún tipo.

V. EFFECTOS LOCALES: (ver tabla No. 8)

Casi todas las pacientes (19/20) manifestaron en cada aplicación dolor en el sitio de aplicación, de intensidad leve (GI) y con duración de menos de 24 horas, sin que se requiriera de ningún tratamiento.

En una paciente se observó en una sola ocasión la formación de un nódulo doloroso en el sitio de aplicación del medicamento, cuya duración fué de menos de 72 horas y tampoco requirió de tratamiento.

VI. EFFECTOS GENERALES: (ver tabla No. 9)

Casi todas las pacientes manifestaron algún síntoma relacionado con la aplicación de BRC-LAR. 3/20 manifestaron náuseas solamente; 3/20 cefalalgia como único síntoma; 1/20 sólo refirió mareo; 1/20 resequead de la mucosa nasal; 7/20 presentaron 2 síntomas juntos: mareo + náuseas; cefalalgia + náuseas.

2/20 refirieron más de 2 síntomas: Náuseas + cefalalgia + mareos; náuseas + mareos + resequedad de mucosa nasal.

En todos los casos, los síntomas tuvieron una duración de hasta 24 horas y no se requirió de ningún tipo de tratamiento.

En dos pacientes sin embargo, se observó hipotensión arterial sostenida, con cifras tensionales diastólicas de menos de 60 mmHg en dos visitas consecutivas y sin cambios con la postura. En ellas se utilizó tratamiento con Etil-adrianol por vfa oral durante el tiempo que continuó el tratamiento con BRC-LAR, ya que se observó mejoría.

Ambas pacientes refirieron el antecedente de haberseles detectado hipotensión con anterioridad.

TABLA No. 7

EVOLUCION BIOQUIMICA, IMAGENOLOGICA Y CLINICA
DE 20 PACIENTES CON PROLACTINOMA TRATADAS CON BRC-LAR
POR UN PERIODO DE SEIS MESES

Paciente	PRL (ng/ml)	Tumor	Alt. Mens.	Galactorrea	Cefalea	Infertilidad
1	114/24	Micro/35%D	As/N	GI/GI	A/A	??/?
2	134/13	Micro/sc	As/O	GIII/GI	GI/A	si/si
3	71/4	Macro/40%D	As/N	GII/GI	GI/GI	no/no
4	183/8	Macro/30%D	As/As	GI/GI	A/A	si/si
5	145/6	Macro/30%D	Ap/Ap	GIII/A	GII/A	??/?
6	61/8	Micro/?	O/N	A/A	A/A	si/*
7	77/2	Micro/sc	N/N	GIII/A	A/A	??/?
8	63/6	Micro/sc	As/N	GIII/GI	GII/GI	??/?
9	66/1	Micro/sc	O/O	GI/A	GI/A	si/si
10	68/7	Micro/sc	N/N	GII/A	GIII/GI	??/?
11	163/14	Micro/40%D	As/N	GII/A	GI/A	si/*
12	59/1	Micro/sc	N/N	GII/A	GIII/A	??/?
13	115/61	Macro/50%D	As/N	A/A	A/A	??/?
14	74/1	Micro/40%D	N/N	GII/A	GII/GI	??/?
15	76/18	Micro/?	O/?	GII/?	GI/?	si/*
16	106/20	Micro/A**	O/N	GI/A	A/A	si/*
17	100/34.8	Macro/30%D	O/O	GIII/GII	A/A	si/si
18	200/105	Macro/30%D	As/As	GII/GII	A/A	si/si
19	132/7	Micro/40%D	O/N	GII/A	A/A	??/*
20	40/3	Micro/50%D	O/N	A/A	GII/A	??/?

D= Disminución; As= Amenorrea secundaria; Ap= Amenorrea primaria; O= Oligomenorrea; sc= Sin cambio
N= Normal; A= Ausente
* = embarazo; A** = tumor no visible en TAC/RMN, y se consideraron como DESAPARECIDOS
? = desconocida

TABLA No. 8
**EFFECTOS LOCALES CON LA APLICACION DE
 BROMOCRIPTINA-LAR**

Dolor	Grado I	19/20
Nódulo en el sitio de aplicación	Grado I	1/20

TABLA No. 9
**EFFECTOS GENERALES CON LA APLICACION
 DE BROMOCRIPTINA-LAR**

Tipo de efecto	Grado	No.
Naúseas	I	3
Cefalalgia	I	3
Mareos	I	1
Resequedad de la mucosa nasal	I	1
2 síntomas juntos	I	7
Más de 2 síntomas juntos	I	2
Hipotensión arterial sostenida		2

Así pues, se observó que la Eficacia fué **MUY BUENA** en 17/19 pacientes (no se cuenta la paciente que fué eliminada por embarazo en la tercera aplicación de Bromocriptina LAR), y **BUENA** en 2/19.

La Tolerancia Local fué **MUY BUENA** en 18/19.

Y **BUENA** en 1/19.

La Tolerancia General fué **MUY BUENA** en 17/19.

Y **MODERADA** en 2/19.

DISCUSION

Desde los primeros ensayos clínicos realizados con la 2-Bromo-alfaergocriptina para el tratamiento de la hiperprolactinemia, se observó la importante mejoría clínica de los pacientes aún desde las primeras semanas de tratamiento (20, 26, 24, 42, 43).

En el presente estudio se pudo observar que en general la mejoría clínica se presentaba después de la primera aplicación de BRC-LAR. Como se señaló anteriormente la disminución de la galactorrea, o bien su desaparición se observó desde la primera aplicación en 12 de 15 pacientes. Además en todos los casos en que el síntoma persistió aún después de terminado el tratamiento de 6 meses, siempre fué en Grado I. Podría incluso esperarse que con aplicaciones subsecuentes del medicamento el síntoma desapareciera por completo.

Además las pacientes con amenorrea primaria que normalizaron sus ciclos menstruales también lo hicieron desde el primer mes de tratamiento. Esto se puede aplicar de igual forma para las pacientes con oligomenorrea que normalizaron sus sangrados menstruales. La paciente con amenorrea primaria, sin embargo, permaneció sin menstruar. Los estudios basales hormonales de tiroides y gonadotrofinas estaban dentro de límites normales, y el tratamiento con BRC-LAR logró disminuir en forma importante los niveles de PRL, llevándolos hasta la normalidad. Por ello, es probable que exista otra causa asociada de amenorrea, y está siendo sometida

a más estudios.

También debe mencionarse que las demás manifestaciones clínicas que presentaban las pacientes antes de su tratamiento como cefalalgia, disminución de la libido, también desaparecieron o disminuyeron en intensidad en la mayoría de ellas, como se puede -- observar en la tabla No. 7, en donde se presenta un esquema comparativo de las manifestaciones clínicas, bioquímicas y de imagenología previamente y posterior al tratamiento.

Al igual que estudios anteriores como los realizados por Landolt y Coulam (46, 47), en este trabajo se corroboró que en general, los pacientes con microadenomas responden mejor al tratamiento -- que los pacientes con microadenomas responden mejor al tratamiento que los pacientes con macroadenomas. Sin embargo, como se demuestra en la tabla No. 5 y No. 7, todos los macroprolactinomas disminuyeron de tamaño cuando menos en un 30% del tamaño inicial, lo cual es en realidad muy importante. En este grupo además, cuatro de seis pacientes lograron la normoprolactinemia al final -- del tratamiento.

Respecto a los microprolactinomas, aunque 7 permanecieron sin -- cambio desde el punto de vista imagenológico, 3 más disminuyeron en un 30% de su tamaño inicial y 2 desaparecieron. Quizá en este caso sería más relevante hacer notar que aún en los casos en los que no hubo cambios imagenológicos del tumor, en todas las pa--cientes se logró la normoprolactinemia.

Por tanto, parece que los cambios imagenológicos aunque sí de--- muestran en algunas ocasiones relación directa con la respuesta al tratamiento, esto no siempre sucede.

En las pacientes con macroprolactinomas, parece que la evolución clínica tiene más relación con la disminución de la hiperprolactinemia que con la reducción del tamaño tumoral. Esto se debe -- probablemente a que no siempre se logra la normoprolactinemia en los casos de grandes tumores, aunque la reducción de su tamaño - sea considerable casi siempre.

La Dra. Ciccarelli en su estudio (14) menciona incluso que la -- BRC-LAR puede ser el tratamiento de elección cuando se desea disminuir el tamaño de los prolactinomas.

Los niveles de PRL sérica mostraron una rápida y significativa - disminución desde el primer mes de tratamiento en todas las pa-- cientes ($P < 0.001$). Sin embargo las pacientes con macroprolacti- nomas respondieron en general más pobremente a este respecto en comparación con las pacientes con microadenomas.

Se plantea la posibilidad de que esto se deba al tamaño del tumor en conjunto con una mayor capacidad de secreción de la hormona. Pellegrini (51) publica en su trabajo que en los casos de resis- tencia de los prolactinomas al tratamiento con Bromocriptina, es to puede deberse a una importante disminución de los receptores D2 en las células tumorales.

Aunque Pellegrini no lo mencione, esto podría constituir un meca

nismo de "autorregulación tumoral" o "independencia funcional celular". Por otro lado se afirma también que la resistencia puede deberse a disminución de la protefna Go del sistema de adenilato ciclasa que impediría la acción dopaminérgica sobre el lactótro-po (50).

Hasta el momento pues, existen varias hipótesis sobre los mecanismos de resistencia tumoral o dopaminérgicos, que probablemente hayan sido responsables en mayor o menor parte de la pobre -- respuesta de las pacientes que continuaron con hiperprolactine-- mia al final del tratamiento.

Grossman y cols. (49), plantean que con una aplicación de BRC-LAR se puede valorar la capacidad de respuesta al tratamiento, en -- forma similar a una prueba terapéutica aguda, según lo cual, la respuesta bioquímica favorable garantizaría una efectividad in-- discutible del tratamiento con Bromocriptina; y a la inversa, -- una falta de respuesta nos hablaría de "resistencia" a dopaminérgicos e incapacidad para la respuesta al tratamiento a largo pla zo.

Sin embargo, en el presente trabajo, se observó un fenómeno que contradice lo anterior propuesto por Grossman.

Como se puede observar en la tabla No. 6 y en la gráfica No. 4, las pacientes No. 2, 4 y 8, no alcanzaron la normoprolactinemia en la primera aplicación, sino hasta la 4a. o 5a. dosis del medi camento y la respuesta clínica en las mismas pacientes fué en ge

neral buena desde la primera dosis.

Así pues, el hecho de no obtener una respuesta buena con la primera aplicación de BRC-LAR de ningún modo puede asegurar la resistencia al tratamiento a largo plazo. Realmente no se puede descartar la posibilidad de obtener la normoprolactinemia en las pacientes que persistieron con niveles altos aún después de 6 meses de tratamiento, si éste se prolongara por más tiempo o se aumenta la dosis.

Como la producción de PRL, así como su secreción es regulada por neurotransmisores, principalmente la dopamina, ya se ha postulado que algunos estados hiperprolactinémicos pueden obedecer a desajustes en el control neuroendócrino y disminución del tono dopaminérgico.

También se ha observado en otros estados patológicos endócrinos que, para que una célula responda a un estímulo hormonal dado, es necesario que ocurra primero una "impregnación" de los receptores de la célula blanco, de tal manera que éstos se capaciten en el reconocimiento de la molécula y se induzca una respuesta celular.

Todo esto se podría aplicar en el caso de un estado hiperprolactinémico crónico a los agonistas dopaminérgicos y a los receptores D2 del lactótrofo, por lo que se explicaría un cierto "retraso" en el inicio de respuesta antihiperprolactinémica. Así podría explicarse la respuesta retardada de algunas pacientes en -

el presente estudio.

Aunque el tratamiento de la hiperprolactinemia tumoral sigue siendo tema de discusión entre clínicos y neurocirujanos, parece ser que poco a poco, se podrán establecer ciertas normas de conducta terapéutica, en base a todas las experiencias obtenidas en el transcurso de los años.

Antes de que existiera la posibilidad de tratamiento médico para los tumores hipofisarios productores de prolactina, la cirugía era, además de la radioterapia las únicas opciones. Según lo señala Blackwell (27), históricamente, el tratamiento quirúrgico se restringía para individuos con adenomas que presentaban cefalalgia y/o alteraciones campimétricas. La cirugía para lesiones pequeñas se utilizaba solamente en aquellos casos en que se deseaba fertilidad.

Al principio, de hecho, la cirugía que se usaba era agresiva y actualmente suele ser mucho más específica.

En el artículo publicado por Post y cols. (45), la adenomectomía transesfenoidal se describe como un método eficaz y seguro. Sin embargo, el éxito se reduce en los casos de grandes tumores con extensión extrasellar.

Post habla en su estudio de una curación del 82.4% de los microadenomas y del 70% del total de sus casos.

Woosley (48) en 1982, refiere un 72% de curación para sus casos de microprolactinomas y un 35% para los macroadenomas, ha-

ciendo un total de 58%. Se habla de una curación entre un ---- 60-85% para pacientes con microadenomas siempre que tengan niveles séricos de PRL menores de 200 ng/ml. Esto último vuelve a - apoyar el hecho de que los tumores pequeños o con niveles moderadamente altos de PRL son de mejor pronóstico.

Así Landolt (46) en 1981, refiere que a mayor tamaño del tumor y mayores niveles séricos de prolactina, la respuesta al tratamiento quirúrgico es menor.

Landolt en ese mismo artículo divide a sus pacientes por sexo y se observa una mejor respuesta en el sexo femenino que en el -- masculino. Sin embargo, como él mismo lo aclara, en general, - los casos de prolactinomas en hombres eran por lo general del - tipo de macroadenomas con extensión extrasellar.

Woosley (48) en 1982, ya plantea el uso de la Bromocriptina en forma postquirúrgica para disminuir aún más la secreción de pro lactina por células tumorales que no hayan sido reseca^das. En el estudio de la Dra. Coulam (47), 3 pacientes de 8 tomaron bro mocriptina posterior al tratamiento quirúrgico por haber persis tido con hiperprolactinemia, y el único embarazo logrado del -- grupo, fué durante el tratamiento médico.

Actualmente se sabe que la curación de los pacientes con prolac tinomas es difícil por cualquier modo que se trate. Quirúrgica- mente se logra remisión en la mayoría de los casos de microade- nomas, pero en general, en plazo de 5 años se presenta recidiva

hasta en el 90%.

La tendencia actual respecto al tratamiento para los microadenomas se divide en dos grupos: quienes prefieren un tratamiento quirúrgico inicial, aduciendo que en este momento la posibilidad de curación es mayor; y quienes prefieren el tratamiento médico por tiempo indefinido, en general, por varios años. Finalmente la decisión dependerá de la edad del paciente, sexo, deseo de fertilidad, sintomatología neurológica asociada, capacidad de continuar un seguimiento y tratamiento por varios años, etc.

Para los macroadenomas, se sugiere que en los casos de compromiso neurológico grave, la intervención quirúrgica debe ser la inicial. Sin embargo, cuando no existe tal complicación, se puede intentar disminuir el tamaño tumoral con tratamiento médico en forma inicial (15, 38, 41, 42).

El tratamiento con radioterapia se reserva comúnmente para los casos de recurrencia postquirúrgica, aunque por sí solo no siempre mejora en forma importante la hiperprolactinemia y existen riesgos altos de hipopituitarismo, lo cual con el tratamiento médico no ocurre.

El primer reporte de la reducción del tamaño tumoral durante el uso de Bromocriptina se hizo en 1975 por Corenblum y cols. (34). En 1978, Sobrinho reportaba el caso de una mujer con un tumor muy grande de tipo prolactinoma que fue tratada con Bromocripti

na y se comprobó tanto mejoría clínica como disminución del tamaño del tumor mediante estudios de contraste con aire de la silla turca (36).

En ese entonces, la respuesta del tamaño de los tumores al tratamiento con Bromocriptina no siempre se podía demostrar por medios radiológicos.

En 1978 McGregor y cols. (31), de Inglaterra, mostraba otro caso de disminución del tamaño del tumor por métodos radiológicos y sugería que la Bromocriptina disminuía la división celular mitótica de la hipófisis y por consiguiente del tamaño del tumor. Así pues, varios autores surgieron por la misma época con demostraciones de los efectos de la Bromocriptina sobre el tamaño del tumor (33, 31, 32, 34, 37, 38, 42).

La Dra. George (33), menciona en su artículo que el uso de Bromocriptina disminuye el número de mitosis de la hipófisis de las ratas, aunque en el hombre no se había podido demostrar el mismo efecto.

El fenómeno de la disminución tumoral parece deberse a varios mecanismos. En primer lugar, se ha demostrado que disminuye la síntesis de proteínas por la célula, tanto las implicadas directamente en la producción hormonal, como las responsables de formación de membranas y funciones celulares indispensables para la vida (33, 40).

Por otro lado, el fenómeno no parece estar relacionado con dis-

minución de la vascularización (34), y el efecto sobre la síntesis de proteínas actuaría directamente impidiendo la duplicación celular tumoral. Este proceso antiproliferativo parece ser más importante en los macroadenomas que en los microadenomas (34), y ello se puede deber a que el proceso de multiplicación celular no es tan importante en los microadenomas, o tal vez no exista en lo absoluto.

En este estudio se demostró reducción tumoral después de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, desconocemos si con tratamiento más prolongado se lograría mayor frecuencia de "desapariciones de los tumores" o mayor disminución de los mismos.

Para ello sería necesario realizar un estudio más prolongado -- con controles imagenológicos seriados. Esto serviría para establecer el tiempo óptimo de tratamiento de los microadenomas en forma prequirúrgica y de los microadenomas como único tratamiento con carácter curativo.

La frecuencia de embarazos logrados con el tratamiento oral de Bromocriptina en estudios realizados con anterioridad por diferentes autores (14, 39), y el realizado con BRC-LAR no es diferente.

De hecho se observó 5 embarazos, de los cuales cuatro ocurrieron en mujeres que se conocían infértiles previamente al tratamiento con bromocriptina.

Los efectos colaterales locales observados con BRC-LAR en las -

pacientes fueron de intensidad leve y sin requerir de ningún tipo de tratamiento. A nivel general los efectos tampoco fueron importantes ni diferentes de los que se conocen con la vía oral. Parece, de hecho, que tales efectos son más importantes con la primera aplicación que con las subsecuentes, y en general tampoco son incapacitantes.

Las pacientes que tenían hipotensión y que recibieron tratamiento para la misma, no presentaron más complicaciones y no fue necesario eliminarlas del estudio.

Parece ser que la Bromocriptina LAR ofrece pues igual eficacia que la vía oral en cuanto a la disminución de la hiperprolactinemia, así como en cuanto a la mejoría clínica de los pacientes con prolactinomas, además de aportar el beneficio de la reducción tumoral, ya observada en el tratamiento con el medicamento por vía oral.

Deberá observarse en estudios a más largo plazo, y es probable que en cierto tiempo pueda reemplazar casi por completo a la forma de administración oral.

Será importante determinar el período del tratamiento, así como la posibilidad de modificación de la dosis y de la periodicidad de la aplicación del medicamento, según la respuesta de cada paciente.

Esperemos ver en los próximos años reportes favorables de la evolución de los enfermos con hiperprolactinemia tumoral.

BIBLIOGRAFIA

1. Bertrand, Rappaport y Sizonenko, "Endocrinología Pediátrica", pags. 206-13, edición 1987, Salvat.
2. Wilson y Foster, "Textbook of Endocrinology", pags. 582-83, -- 7a. edición, Saunders Co.
3. Greenspan y Forsham, "Endocrinología Básica y Clínica", pags. 51, 52 y 44, edición 1988, Manual Moderno.
4. Tyson y cols, "Studies of Prolactin secretion in human pregnancy", Am J Obstet Gynecol, 113:14-20, 1972.
5. Liu y cols, "Differential release of Prolactin variants in -- postpartum and early follicular phase women", J Clin Endocrinol Metab, 71;3:605, 1990.
6. Jackson y cols, "Persistence of large molecular weight Prolactin secretion during pregnancy in women with macroprolactinemia and its presence in fetal cord blood", J Clin Endocrinol - Metab, 68;6:1046, 1989.
7. Larrea y cols, "Further evidence that big big Prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function", Fertil Steril 44;1:25, 1985.
8. Pellegrini y cols, "Different pathways of secretion of glycosylated and nonglycosylated human Prolactin", Endocrinology, 126; 2:1087, 1990.
9. Markoff "Glycosylated Prolactin is a major circulating variant in human serum", J Clin Endocrinol Metab 65:1102, 1987.
10. Serri y cols, "Differential effects of a low dose Dopamine infusion on Prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects", J Clin Endocrinol Metab, 56;2:255, 1983.
11. MacLeod y Lehmeier, "Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of Prolactin secretion", 94;4:1077, 1974.

12. Mogg y Samson, "Interactions of dopaminergic and peptidergic - factors in the control of Prolactin release", *Endocrinology*, 126;2:728, 1990.
13. Spada y cols, "In vitro studies on Prolactin release and adenylate cyclase activity in human prolactin-secreting pituitary adenomas", *J Clin Endocrinol Metab*, 56;1:1, 1982.
14. Ciccarelli y cols, "Long term treatment with a new repeatable injectable form of Bromocriptine, Parlodel LAR, in patients -- with tumorous hyperprolactinemia", *Fertil Steril*, 52;6:930, - 1989.
15. Dalkin y Marshall, "Medical Therapy of hyperprolactinemia", - *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, pags. - 259, 1989.
16. Harrison, "Principles of Internal Medicine", 9a. edición, pag. 362, Mc Graw Hill.
17. Lundberg y Wide, "Sexual function in males with pituitary tu-- mors", *Fertil Steril*, 29;2:175, 1978.
18. Masaaki y Mori, "Oxitocin is the major prolactin releasing fac tor in the posterior pituitary", *Endocrinology*, 126;2:1009, - 1990.
19. Thorner y cols, "Long-term treatment of galactorrhea and hypo- gonadism with Bromocriptine", *Br Med J*, 2:419, 1974.
20. Montini y cols, "Long-lasting supression of prolactin secretion and rapid shrinkage of prolactinomas after a long-acting injec table form of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*, 63:266, 1986.
21. Vance y Evans, "Bromocriptine", *Ann Intern Med*, 100:78, 1984.
22. Goodman y Gilman, "Principios farmacológicos de la terapéutica" pag. 923, sexta edición, Panamericana.
23. González y cols, "Utilidad clínica de nuevas presentaciones de Bromocriptina", *Rev. Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad*, 4(1), supl. 1, 1990.

24. Corenblum y Taylor, "Long-term follow up of hyperprolactinemic women treated with Bromocriptine", Fertil Steril, 40;5:593, - 1983.
25. Rasmussen y cols, "Prolactin secretion and menstrual function after long-term Bromocriptine treatment", Fertil Steril, 48;4: 550, 1987.
26. Wiebe y cols, "Treatment of functional amenorrhea-galactorrhea with 2-Bromoergocryptine", Fertil Steril, 28;4:520, 1977.
27. Blackwell, "Diagnosis and management of prolactinomas", Fertil Steril, 43;1:5, 1985.
28. Schleke y cols, "The natural history of untreated hyperprolactinemia", J Clin Endocrinol Metab, 68;2:412, 1989.
29. Hashim y cols, "The proportion of glycosylated prolactin in serum is decreased in hyperprolactinemic states", J Clin Endocrinol Metab, 71;1:111, 1990.
30. Burrow y cols, "Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series", N Eng J Med, 304;3:156, 1981.
31. Mc Gregor y cols, "Reduction in size of a pituitary tumor by - Bromocriptine therapy", N Eng J Med, 300;6:291, 1979.
32. Landolt y cols, "Regression of pituitary prolactinoma after -- treatment with Bromocriptine", The Lancet, 1:1082, 1979.
33. George y cols, "Regression of pituitary tumors, a possible -- effect of bromocriptine", Am J Med, 66:697, 1979.
34. Corenblum y Hanley, "Bromocriptine reduction of prolactinoma size", Fertil Steril, 36;6:716, 1981.
35. Mc Gregor y cols, "Effects of Bromocriptine on pituitary tumour size", Br Med J, 2:700, 1979.
36. Sobrihno y cols, "Radiological evidence for regression of prolactinoma after treatment with Bromocriptine", The Lancet, 2: 257, 1978.

37. Velentzas, "Regression of pituitary prolactinoma with Bromocriptine administration", JAMA, 245;11:1149, 1981.
38. Chiodini y cols, "Size reduction of macroprolactinomas by Bromocriptine or Lisuride treatment", J Clin Endocrinol Metab, 53; 4:737, 1981.
39. Acta Endocrinol (Copenh), 122 (2);; 272-6, 1990.
40. Hassoun y cols, "Bromocriptine effects on cultured human prolactin-producing pituitary adenomas: in vitro ultrastructural and immunoelectron microscopic studies", J Clin Endocrinol Metab, 61;4:686, 1985.
41. Molitch y cols, "Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study", J Clin Endocrinol Metab, 60;4:698, 1985.
42. Wass y cols, "Bromocriptine in managements of large pituitary tumours", Br Med J, 284:1908, 1982.
43. Thorner y cols, "A broad spectrum of prolactin supression by bromocriptine levels after acute and chronic administration of Bromocriptine", J Clin Endocrinol Metab, 50;6:1026, 1980.
44. Tucker y cols, "Galactorrhea-Amenorrhea syndrome: Follow-up of forty five patients after tumor removal", Ann Intern Med, 94: 302, 1981.
45. Post y cols, "Selective transsphenoidal adenomectomy in women with galactorrhea-amenorrhea", JAMA, 242;2:158, 1979.
46. Landolt, "Surgical treatment of pituitary prolactinomas: Post operative prolactin and fertility in seventy patients", Fertil Steril, 35;5:620, 1981.
47. Coublam y cols, "Primary amenorrhea and pituitary adenomas", Fertil Steril, 35;6:615, 1981.
48. Woosley y cols, "Prolactin-secreting pituitary adenomas: Neurosurgical management of 37 patients", Fertil Steril, 37;1:54, - 1982.

49. Grossman y cols, "The rapid diagnosis of sensitivity or resistance to dopamine agonists with depot Bromocriptine", *Acta Endocrinol (Copenh)*, 116(2):275, 1987.
50. Colly y cols, "Selective deficiency of guanine-nucleotide-binding protein g_{α} in two dopamine-resistant pituitary tumors", *Endocrinology*, 122;3:1176, 1988.
51. Pellegrini y cols, "Resistance to Bromocriptine in prolactinomas", *J Clin Endocrinol Metab*, 69;3:500, 1989.
52. Cuéllar, "Bromocriptine Mesylate (parlodel) in the management of amenorrhea/galactorrhea associated with hyperprolactinemia", *Obstet Gynecol*, 55;3:278, 1980.
53. Nabarro, "Pituitary prolactinomas", *Clin Endocrinol (Oxf)*, 17: 129, 1982.
54. Bronstein y cols, "Short-term management of macroprolactinomas with a new injectable form of Bromocriptine", *Surg Neurol*, 28; 31-7, 1987.
55. Fashlbush y cols, "Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists", *J Neurosurg*, 67:807-15, 1987.
56. Corenblum y cols, "Possible antitumor effect of 2-bromo-ergo cryptine in two patients with large prolactin-secreting pituitary adenomas", *Clin Res*, 23;614 A, 1975.
57. Abboud y Laws, "Diagnosis of pituitary tumors", *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, pag. 241, 1988.
58. Carter y cols, "Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men", *N Eng J Med*, 299:847, 1978.
59. Fonseca y cols, "Diferentes formas moleculares de prolactina - circulante en mujeres normales", *Rev. Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad*, 4(1), supl 1, 1990.
60. Fors y cols, "Farmacología de la Bromocriptina", *Rev. Latinoamericana de Esterilidad y Fertilidad*, 4(1), supl 1, 1990.

61. Kleinberg, "Prolactin: Evidence that it is separate from growth Hormone in human blood", Science, 170:745, 1970.